Aus der Medizinischen Klinik
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Henning

Über die Ausscheidung des Katecholamin - Metaboliten Vanillinmandelsäure nach Blutverlust. Untersuchungen an Blutspendern

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Peter Winter
aus Erlangen

1964

D 29

1965 № 72

Dekan: Professor Dr. med. G. Theissing

Referent: Professor Dr. med. Norbert Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 3. März 1964

Sonderdruck aus „Zeitschrift für Kreislaufforschung"

Band 53 *Seite 977–984* *1964*

Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Über die Ausscheidung des Katecholamin-Metaboliten Vanillinmandelsäure nach Blutverlust. Untersuchungen an Blutspendern[1])[2])

Von E. Schmid, P. Winter[3]), S. Witte und K. Th. Schricker

Mit 2 Abbildungen in 4 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 13. Februar 1964)

Die zentrale Stellung des sympathiko-adrenalen Systems bei allen rasch ablaufenden Reaktionen des Organismus auf körperliche und emotionelle Belastungen wurde von *Cannon* (6) und seiner Arbeitsgruppe in systematischen Untersuchungen dargestellt. Blutdruckerhöhung, Zunahme von Frequenz und Förderleistung des Herzens, Blutzuckeranstieg sowie beschleunigte Blutgerinnung ließen sich als gleichzeitige Folgeerscheinungen der vermehrten Tätigkeit von sympathischem Nervensystem und Nebennierenmark im Rahmen der sogenannten „Notfallsreaktion" interpretieren. Exakte biochemische Untersuchungen über sympathiko-adrenale Reaktionen ermöglichte jedoch erst die Unterscheidung der Wirkstoffe Noradrenalin und Adrenalin [*Holtz* 1944/47 (30), *v. Euler* 1946 (11)]. Eine Reihe von Autoren konnte in der Folgezeit eine Zunahme der Hormonausscheidung im Harn sowie einen Anstieg des Plasma-Katecholamin-Spiegels beim Herzinfarkt (14, 20, 31, 37), bei Verbrennungen (4, 22, 24) und operativen Eingriffen in Narkose (26) sowie bei anderen Formen des „Streß" am Menschen nachweisen [Übersicht s. *v. Euler* (12)]. Damit übereinstimmend ergaben tierexperimentelle Untersuchungen im hämorrhagischen Schock, daß Noradrenalin und besonders Adrenalin im Nebennierenvenenblut und im arteriellen Plasma nach Blutentzug auf ein Mehrfaches der Ausgangswerte ansteigen (15, 25, 29, 33, 34, 45, 46, 47, 48). Entsprechende Untersuchungen am Menschen über die Auswirkungen von Blutverlusten wurden jedoch unseres Wissens bisher nicht vorgenommen.

[1]) Herrn Prof. Dr. *F. Eichholtz* zum 75. Geburtstag gewidmet

[2]) Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

[3]) D 29

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Für die Beurteilung des Katecholamin-Stoffwechsels unter physiologischen und pathologischen Bedingungen ergaben nun die Studien von *Armstrong* (1) sowie *Axelrod* (2, 3) über die Inaktivierung der Hormone durch Gewebsspeicherung und Abbau völlig neue Gesichtspunkte. Während nur etwa 1% bis 10% der Amine in freier Form bzw. an Glukuronsäure gebunden in den Harn ausgeschieden werden, tritt das gemeinsame Abbauprodukt von Noradrenalin und Adrenalin, die 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure (Vanillinmandelsäure, MHMS) in etwa 80- bis 100mal größeren Mengen in den Harn über (1, 2, 7, 13, 23, 32, 39, 43). Bestimmungen der Vanillinmandelsäure müßten daher eher Rückschlüsse auf den Umsatz der Katecholamine im menschlichen Organismus gestatten als die Kontrolle der Harnkatecholamine, deren Anstieg auch eine Folge gesteigerter Hormonausschüttung aus den Speichern sein könnte. Wir stellten uns daher die Aufgabe, den Einfluß einer standardisierten Blutentnahme an Blutspendern auf die Harnausscheidung des Katecholamin-Metaboliten Vanillinmandelsäure zu untersuchen.

Methodik

Die Untersuchungen erfolgten an 31 gesunden Blutspendern im Alter von 20 bis 62 Jahren; mit Ausnahme von 5 Probanden lag das Lebensalter zwischen 20 und 25 Jahren. In den Vormittagsstunden wurden 500 ml Blut innerhalb von 5 bis 10 Minuten durch Unterdruck in handelsübliche Konservenflaschen entzogen. Die Blutentnahme erfolgte am liegenden Probanden, der für weitere 5 bis 10 Minuten in horizontaler Lage verblieb. Zwischenfälle durch Kollaps oder Präkollaps der Spender traten bei dieser Versuchsreihe nicht auf. Der Hälfte der Blutspender wurde eine Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr vor der Blutentnahme nahegelegt. Die Versuchspersonen sammelten den in den folgenden 2 bis 3 Stunden sezernierten Harn sowie an einem der vorausgehenden oder folgenden Tage zur gleichen Tageszeit eine Kontrollharnprobe während des gleichen Zeitraums. Die Sammelharne wurden mit konzentrierter HCl auf pH 1 bis 2 angesäuert und bis zur Aufbereitung bei + 4° C im Kühlschrank aufbewahrt. Kontrollversuche ergaben, daß bis zu einer Aufbewahrungsdauer von vier Wochen kein nennenswerter Verlust an Vanillinmandelsäure auftrat. Die Einnahme salicylathaltiger Analgetika und anderer Medikamente wurde für die Dauer von 48 Stunden vor den Harnsammelperioden untersagt; eine Aufnahme von vanillinhaltigen Speisen wurde vermieden.

Die kolorimetrische Bestimmung der Vanillinmandelsäure (Extraktion der Harnproben mit Essigsäureäthylester, dünnschichtchromatographische Trennung der Harnextrakte und Kopplung der Vanillinmandelsäure mit diazotiertem p-Nitranilin) erfolgte nach *Schmid* und *Henning* (40) jeweils im Doppelversuch. Der methodische Fehler lag im Durchschnitt bei ± 7%; die Mittelwerte der Einzelbestimmungen wurden um die Verluste bei der Aufbereitung (durchschnittlich 28% bei 100 Versuchen) korrigiert. Zum Ausschluß von Störsubstanzen nahmen wir semiquantitative Kontrollen mit dünnschichtchromatographischer Trennung der Harnextrakte im System Benzol : Methanol : Eisessig (80 : 15 : 15, Kammersättigung, zweimalige aufsteigende Chromatographie) vor. Die Untersuchungsergebnisse wurden durch andere saure Metaboliten im Harnextrakt, insbesondere durch die Anwesenheit von endogener Vanillinsäure [*Dirscherl* (8)] nicht nennenswert beeinflußt.

Ergebnisse

Die pro Stunde ausgeschiedenen Mengen an Vanillinmandelsäure (MHMS) im Harn schwankten bei 31 Blutspendern unter Kontrollbedin-

gungen zwischen 100 und 300 μg; der Mittelwert betrug 195 $\pm$ 60 μg/st ($\pm$ 60 μg/st = Standardabweichung). Mittelwert und Streubereich des Kollektivs entsprachen Untersuchungsbefunden an 120 Stichprobenharnen gesunder Versuchspersonen (*Schmid,* unveröffentlichte Ergebnisse). Für zwei Stunden nach Blutentnahme stieg die Exkretion der Vanillinmandelsäure in 23 von 31 Fällen um mehr als 30% des Ausgangswertes an; die Zunahme betrug bei 9 Probanden mehr als 100% (Abb. 1). Bei 7 Blut-

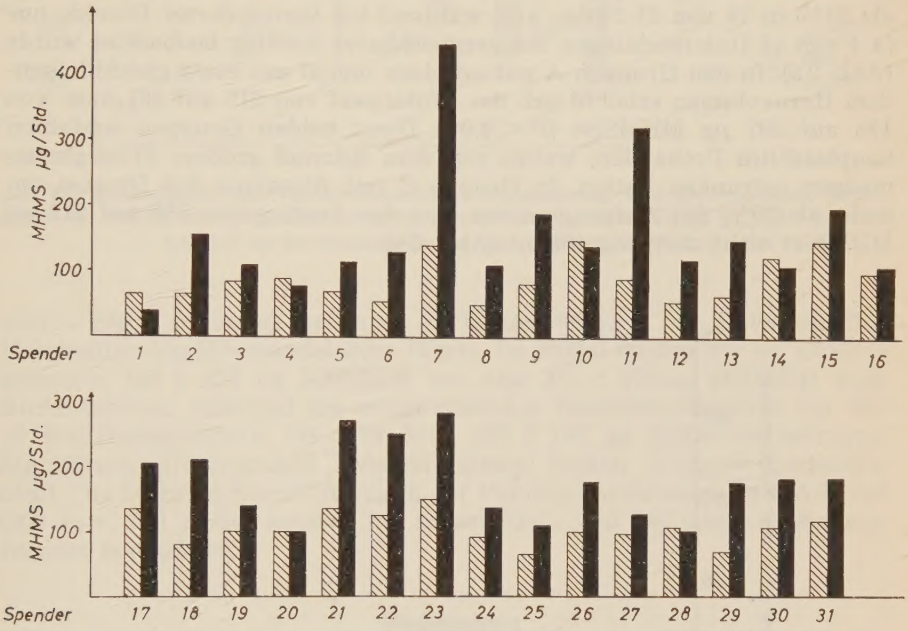

Abb. 1. Stundenwerte der Vanillinmandelsäure (MHMS) im Harn. ▨ Kontrollwerte, ■ nach Entnahme von 500 ml Blut.

spendern blieb die Ausscheidung des Katecholamin-Metaboliten etwa unverändert; ein Abfall von mehr als 30% des Ausgangswertes wurde lediglich einmal beobachtet. Der Mittelwert von 330 $\pm$ 161 μg MHMS/st in der Zweistundenperiode nach Blutentnahme unterschied sich signifikant von den Kontrollen ($P < 0{,}001$). Auffallende Veränderungen im Ausscheidungsmuster anderer freier Phenolsäuren oder der 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn fanden sich bei vergleichender Betrachtung der Chromatogramme nicht. Das stündliche Harnvolumen schwankte bei den Kontrollversuchen zwischen 20 und 140 ml (Mittelwert 63 ml/st) und betrug nach Blutentnahme 19 bis 130, im Durchschnitt ebenfalls 63 ml. Dabei wurde in der Regel bei den Personen, die vor dem Blutspenden keine zusätzlichen Flüssigkeitsmengen aufgenommen hatten, eine Verminderung der Diurese, bei Probanden mit Trinken größerer Flüssigkeitsmengen vor dem Aderlaß eine Zunahme des Harnvolumens beobachtet.

Frühere Untersuchungen [*v. Studnitz* (43), *Schmid,* unveröffentlicht] hatten keine Beziehungen zwischen der Höhe der Vanillinmandelsäurewerte

und dem Harnvolumen ergeben. Es erschien nun von Interesse, den Einfluß von Hydratation und Diurese auf die sympathikoadrenale Reaktion beim Aderlaß zu prüfen. In den Abbildungen 2a und b sind die Veränderungen der Vanillinmandelsäure-Ausscheidung bei Blutspendern in Abhängigkeit von den Veränderungen des Harnvolumens aufgezeichnet. Bei den Kontrollen bestanden keine Korrelationen zwischen dem Katecholamin-Metaboliten und der Diurese. Dagegen trat nach Aderlaß bei etwa konstant bleibender oder gesteigerter Diurese eine Zunahme der MHMS um mehr als 30% in 19 von 21 Fällen auf, während bei verminderter Diurese nur in 4 von 10 Untersuchungen ein vergleichbarer Anstieg beobachtet wurde (Abb. 2a). In den Gruppen A mit erhöhter und B mit etwa gleichbleibendem Harnvolumen erhöhte sich der Mittelwert von 215 auf 381 bzw. von 186 auf 397 μg MHMS/st ($P < 0{,}01$). Diese beiden Gruppen umfaßten hauptsächlich Probanden, welche vor dem Aderlaß größere Flüssigkeitsmengen getrunken hatten. In Gruppe C mit Abnahme der Diurese um mehr als 30% des Ausgangswertes war der Anstieg von 182 auf 218 μg MHMS/st nicht mehr signifikant (Abb. 2b).

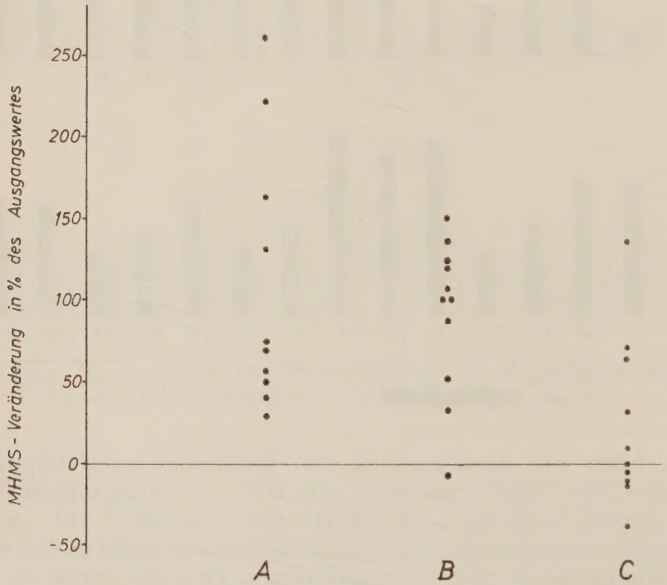

Abb. 2a. Prozentuale Veränderungen der Vanillinmandelsäure-Ausscheidung bei Blutspendern mit gesteigerter (A), etwa konstanter (B) und verminderter (C) Diurese nach Blutentnahme.

Von Interesse erschien ferner eine Gegenüberstellung der Untersuchungsbefunde von Erst- und Mehrfachspendern, um mögliche emotionelle Einflüsse auf den Katecholamin-Stoffwechsel [vgl. die Untersuchungen von *Elmadjian* (10), *v. Euler* (12), *Frankenhäuser* (16), *Funkenstein* (17), *Goodall* (21) sowie *Pekkarinen* (36) über das Verhalten der Katecholamine] von der körperlichen Belastung des Blutentzugs abzugrenzen; vorangegangene Untersuchungen an 10 Probanden hatten ergeben, daß die Einführung einer Punktionskanüle allein – selbst bei arterieller Punk-

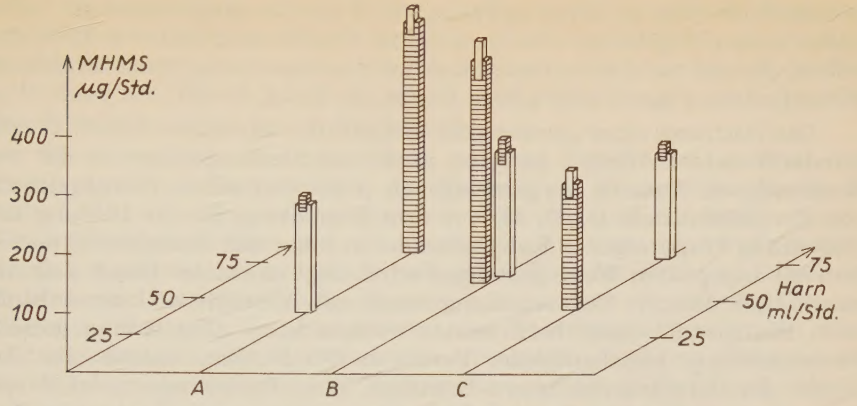

Abb. 2b. Abhängigkeit der Vanillinmandelsäure-Ausscheidung vom Harnvolumen; Mittelwerte der MHMS und Standardabweichung der Mittelwerte vor ▭ bzw. nach ≡ Aderlaß bei den Blutspendergruppen A, B und C. Vergl. Text.

tion – nicht zu einer meßbaren Mehrausscheidung des Katecholamin-Metaboliten Vanillinmandelsäure führte. Im Mittel fanden wir bei 12 Erstspendern 196 ± 120 µg MHMS/st vor und 327 ± 278 µg MHMS/st nach Blutentnahme, während die entsprechenden Durchschnittswerte bei den 19 Mehrfachspendern 194 ± 70 bzw. 333 ± 142 µg MHMS/st betrugen. Signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen bestanden nicht. Die höchsten Stundenmengen der Vanillinmandelsäure nach Aderlaß (900 bzw. 650 µg/st) wurden bei einem Erst- und bei einem Mehrfachspender beobachtet.

Diskussion

Die Entnahme von 500 ml Blut entspricht beim Menschen einem Verlust von etwa 10% des Blutvolumens. Das Blut wird zunächst dem intrathorakalen Niederdrucksystem [*Sjöstrand* (42), *Gauer* (18, 19)] entnommen. Daran schließt sich eine periphere Vasokonstriktion an [*Duesberg* und *Schroeder* (9), *Wezler* und *Böger* (49)]; während einer gleichzeitig beginnenden dritten Phase erfolgt die Ergänzung des Plasmavolumens aus dem Extrazellulärraum. Bei der physikalischen Kreislaufanalyse findet sich als Ausdruck der hämodynamischen Umstellung eine Abnahme von Schlag- und Minutenvolumen sowie eine Erhöhung des gesamten peripheren Widerstands. Das Ausmaß der Kreislaufreaktion beim Blutspender hängt, wie *Heckel* und Mitarbeiter (28) fanden und *Brehm* (5) bestätigte, im wesentlichen von der Geschwindigkeit der Blutentnahme ab. Auch der Kreislaufkollaps nach Aderlaß, der bei 10% aller Spender auftreten soll [*Hasse* (27)], ist durch langsamen Blutentzug meist zu vermeiden.

Unsere Untersuchungen lassen erkennen, daß die mit der Vasokonstriktion einhergehende Aktivitätssteigerung von sympathischem Nervensystem und Nebennierenmark beim Blutspender auch biochemisch erfaßt werden kann. Die Ausscheidung des Katecholamin-Metaboliten Vanillin-

mandelsäure stieg im Mittel auf etwa 170% des Ausgangswertes an. Damit bilden unsere Ergebnisse eine wesentliche Erweiterung früherer Versuchsreihen, die sich auf die extreme Situation des hämorrhagischen Schocks im Tierexperiment beschränkt hatten (15, 25, 29, 33, 34, 45–48).

Der Nachweis einer gesteigerten sympathiko-adrenalen Aktivität nach standardisiertem Aderlaß gestattet auch eine Stellungnahme zu der von verschiedenen Autoren vorgeschlagenen prophylaktischen Verabreichung von Kreislaufmitteln (5, 27, 35) vor dem Blutentzug. Da die Bildung und Umsetzung körpereigener Katecholamine in einer der Kreislaufregulation sinnvoll angepaßten Weise gesteigert wird, liegt es auf der Hand, daß eine schematisch dosierte Verabreichung vasokonstriktorisch wirksamer Stoffe beim Blutspender nicht befürwortet werden kann. Gegen eine gezielte Vorbehandlung kreislauflabiler Personen mit Stoffen, welche eine Zunahme des Herzfördervolumens bewirken, etwa Purinkörpern, wäre vom pharmakologischen Standpunkt nichts einzuwenden, wobei juristische Probleme der medikamentösen Vorbehandlung von Blutspendern hier offenbleiben müssen.

Für die Praxis des Blutspendewesens ist ferner die Frage von Bedeutung, ob dem Blutspender die Zufuhr größerer Flüssigkeitsmengen kurz vor dem Aderlaß empfohlen werden soll [*Brehm* (5)]. Während in unseren Untersuchungen unter Kontrollbedingungen erwartungsgemäß keine Korrelation zwischen Vanillinmandelsäure-Ausscheidung im Harn und Diurese bestand, ergab die Gegenüberstellung der Befunde bei den gleichen Versuchspersonen nach dem Aderlaß ein überraschendes Resultat: Bei etwa konstant bleibender oder gesteigerter Diurese nach Blutentnahme war die Zunahme des Katecholamin-Metaboliten größer als in den Fällen, bei denen das Harnvolumen abnahm. Von Ungenauigkeiten beim Sammeln abgesehen, läßt sich dieser Befund auf verschiedene Weise deuten: 1. Die Verminderung der Diurese könnte mit einer Retention der Vanillinmandelsäure im Organismus verbunden sein*). 2. Blutspender, bei denen eine deutliche Diuresehemmung eintritt, ergänzen vielleicht das Plasmavolumen rascher aus anderen Körperräumen, vor allem aus dem etwa 12 l Flüssigkeit enthaltenden Extrazellulärraum. Die Kreislaufregulationen nach Aderlaß könnten dabei mit einer vasokonstriktorischen Phase von kürzerer Dauer ausgeglichen werden. Die unterschiedlichen, durch Antidiurese retinierten Flüssigkeitsmengen allein dürften dagegen nicht für die Differenzen der MHMS-Ausscheidung in den verschiedenen Gruppen verantwortlich sein. Eine experimentelle Klärung dieser Frage wäre vielleicht durch Untersuchung der Plasma-Katecholamin-Spiegel in kürzeren Zeitabständen zu erreichen. Unsere Untersuchungen lassen jedoch nicht den Schluß zu, daß durch Flüssigkeitszufuhr vor dem Blutspenden die sympathiko-adrenale Reaktion auf die Blutentnahme abgeschwächt wird.

Da in dem von uns untersuchten Kollektiv kein Kollaps nach Aderlaß auftrat, muß die Frage offenbleiben, ob die vagale Kreislaufumstellung dieser Blutspender auf ungenügende Reaktion des sympathischen Systems

*) In einer Untersuchungsreihe an Sportlern war jedoch die Diurese-Hemmung ohne Einfluß auf den Anstieg der Vanillinmandelsäure-Ausscheidung (*Schmid, E.* u. *Schmerwitz, K.*, Der Sportarzt, im Druck).

oder überschießende Sympathikusreaktion mit sekundärer Vagotonie zurückgeht. Unsere Untersuchungen geben zu diesem Problem keinen Aufschluß, da der Blutentzug von den Blutspendern mit besonders hohen und auffallend niedrigen Vanillinmandelsäure-Ausscheidungen nach Angaben der Probanden gleich gut toleriert wurde.

Eine vergleichende Betrachtung unserer Ergebnisse bei Erst- und Zweitspendern sollte schließlich zur Klärung der Frage beitragen, ob die Aktivierung des sympathiko-adrenalen Systems und die damit verbundenen Kreislaufreaktionen durch emotionelle Faktoren beeinflußt werden. Einen anhaltenden, biochemisch faßbaren Effekt des Schmerzreizes beim Einstich der Punktionskanüle konnten wir in einer Vergleichsreihe ausschließen. Da außerdem der Anstieg der Vanillinmandelsäure bei Erst- und Mehrfachspendern praktisch übereinstimmte, kann man folgern, daß die Zunahme des Katecholamin-Metaboliten ausschließlich hämodynamisch bedingt war. Von Interesse ist jedoch, daß bei anderen Formen des Streß sowie bei psychischen Belastungen eine vergleichbare Mehrausscheidung der Vanillinmandelsäure beobachtet werden konnte (21, 38, 41, 43, 44).

Zusammenfassung

Bei 31 gesunden Blutspendern wurde die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure im Harn vor und nach Entnahme von 500 ml Blut untersucht. Der Aderlaß führt zu einer Erhöhung des Katecholamin-Umsatzes und einer vermehrten Harnausscheidung ihres gemeinsamen Metaboliten. Nach Blutentzug besteht eine Korrelation zwischen Diurese und Vanillinmandelsäure-Exkretion im Harn. Erst- und Mehrfachspender reagieren in gleicher Weise auf den Blutverlust.

Literatur

1. *Armstrong, M. D., McMillan, A.* and *Shaw, K. N. F.*, Biochim. biophys. acta **25**, 422 (1957). – 2. *Axelrod, J.*, Science **126**, 400 (1957); Physiol. Rev. **39**, 751 (1959); Symposium on the Clinical Chemistry of Monoamines, Manchester 1962. (Amsterdam 1963). – 3. *Axelrod, J.* and *Tomchick, R.*, Fred. Proc. **17**, No. 1361 (1958). – 4. *Birke, G., Dunér, H., Liljedahl, S. O., Pernow, B.* and *Plantin, L. O.*, Acta chir. scand. **114**, 87 (1958). – 5. *Brehm, H., Gathof, A. G.* und *Krzywanek, J.*, Med. Welt **1960**, 2700. – 6. *Cannon, W. B.*, Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage. 2nd ed. (Boston 1953). – 7. *Crout, J. R., Pisano, J. J.* and *Sjoerdsma, A.*, Am. Heart. J. **61**, 375 (1961). – 8. *Dirschel, W., Thomas, H.* und *Schriefers, R.*, Acta endocrin. **39**, 385 (1962). – 9. *Duisberg, R.* und *Schroeder, W.*, Klin. Wschr. **21**, 981 (1942). – 10. *Elmadjian, F., Hope, J. M.* and *Lamson, E. T.*, J. clin. endocrin. **17**, 608 (1957). – 11. *v. Euler, U. S.*, Acta physiol. scand. **12**, 73 (1946). – 12. *v. Euler, U. S.*, in *Fellinger, K.*, Symposium über Funktionsabläufe unter emotionellen Belastungen (Basel 1964). – 13. *v. Euler, U. S.* and *Luft, R. F.*, Brit. J. Pharmacol. **6**, 286 (1956). – 14. *Forssman, O., Hansson, G.* and *Jensen, C. C.*, Acta med. scand. **142**, 441 (1952). – 15. *Fowler, N. C., Shabetai, R.* and *Holmes, J. C.*, Circulation Res. **9**, 427 (1959). – 16. *Frankenhäuser, M.* and *Post, B.*, Reports from the Psychol. Labor., Univ. of Stockholm **102** (1961). – 17. *Funkenstein, D. H., King, S. M.* and *Drolette, M.*, Psychosomat. Med. **16**, 404 (1954). – 18. *Gauer, O.*, Ergebn. Bluttransfusionsforsch. **3** (Bibl. haematol. **6**), 61 (1957). – 19. *Gauer, O.* und *Henry, J. P.*, Klin. Wschr. **34**, 356 (1956). – 20. *Gazes, P. C., Richardson, J. A.* and *Woods, E. F.*, Circulation **19**, 657 (1959). – 21. *Goodall, McC.* and *Berman, M. L.*, J. clin. Invest. **39**, 1533 (1960). – 22. *Goodall, McC.* and *Haynes* jr., *B. W.*, J. clin. Invest. **39**, 1927 (1960). – 23.

Goodall, McC., Kirshner, N., and *Rosen, L.*, J. clin. Invest. **38**, 707 (1959). – 24. *Goodall, McC., Stone, C.* and *Haynes* jr., *B. W.*, Ann. Surg. **145**, 479 (1957). – 25. *Greever, C. J.* and *Watts, D. T.*, Circulation Res. **7**, 192 (1959). – 26. *Hamelberg, W., Sprouse, J. H., Makaffey, J. E.* and *Richardson, J. A.*, Anesthesiol. **21**, 297 (1960). – 27. *Hasse, W.*, Ergebn. Bluttransfusionsforschg. **2** (Bibl. haematol. **5**), 151 (1956). – 28. *Heckel, K., Bär, C. G.* und *Schricker, K. Th.*, Ärztl. Wschr. **13**, 523 (1958). – 29. *Hökfeldt, B., Bydgeman, S.* und *Sekkenes, J.*, in *Bock, K. D.*, Schock, Pathogenese und Therapie (Berlin–Göttingen–Heidelberg 1962). – 30. *Holtz, P., Credner, K.* und *Kroneberg, G.*, Arch. exp. Path. Pharmakol. **204**, 228 (1944/47). – 31. *Kuschke, H. J.*, Arch. Kreislaufforschg. **36**, 104 (1961). – 32. *La Brosse, E. H., Axelrod, J.* and *Kety, S. S.*, Science **128**, 593 (1958). – 33. *Lillehei, R. C., Longerbeam, J. K.* und *Rosenberg, J. C.*, in *Bock, K. D.*, Schock, Pathogenese und Therapie (Berlin–Göttingen–Heidelberg 1962). – 34. *Manger, W. M., Bollmann J. L., Maher, F. T.* and *Berkson, J.*, Am. J. Physiol. **190**, 310 (1957). – 35. *Matthes, M.*, Dtsch. med. Wschr. **81**, 382 (1956). – 36. *Pekkarinen, A., Castrén, O., Iisalo, E., Koivusalo, M., Laikinen, A., Simola, P. E.* and *Thomasson, B.*, in *Järnefeldt, J.*, Biochem, Pharmacol. and Physiol. Symposium (London 1961). – 37. *Richardson, J. A., Woods, E. F.* and *Bagnell, E. E.*, Am. J. Cardiol. **5**, 613 (1960). – 38. *Robinson, R.* and *Smith, P.*, Nature (Lond.) **186**, 240 (1960). – 39. *Sato, T., Yoshinaga, K., Ishida, N., Itoh, C.* and *Wada, Y.*, Tohoku. J. exp. Med. **77**, 78 (1962). – 40. *Schmid, E.* und *Henning, N.*, Klin. Wschr. **41**, 566 (1963). – 41. *Schmid, E.* und *Meythaler, Chr.*, Klin. Wschr. **42**, 139 (1964). – 42. *Sjöstrand, T.*, Acta physiol. scand. **26**, 312 (1952). – 43. *v. Studnitz, W.*, Scand. J. clin. Lab. Invest. **12**, Suppl. **48** (1960). – 44. *Sturm* jr., *A.*, Klin. Wschr. **41**, 988 (1963). – 45. *Walker, W. F., Zileli, M. S., Reutter, F. W., Shoemaker, W. C.* and *Moore, F. D.*, Am. J. Physiol. **197**, 765 (1959). – 46. *Walker, W. F., Zileli, M. S., Reutter, F. W., Shoemaker, W. C., Friend, D.* and *Moore, F. D.*, Am. J. Physiol. **197**, 773 (1959). – 47. *Walton, R. P., Richardson, J. A., Walton* jr., *R. P.* and *Thompson, W. L.*, Am. J. Physiol. **197**, 223 (1959). – 48. *Watts, D. T.*, Am. J. Physiol. **184**, 271 (1956). – 49. *Wezler, K.* und *Böger, A.*, Ergebn. Physiol. **41**, 292 (1939).

Anschrift der Verfasser:

Priv. Doz. Dr. *E. Schmid*, 8520 Erlangen, Medizinische Universitätsklinik.

Lebenslauf

Am 15. 4. 1932 wurde ich als Sohn des Facharztes für Innere Krankheiten Dr. med. Karl-Wilhelm Winter und seiner Ehefrau Hildegard, geb. v. Zimmermann, in Breslau geboren. 1937 trat ich in Oberschreiberhau im Riesengebirge in die Volksschule ein und besuchte anschließend die dortige Hauptschule. 1942, nach dem Tode meines Vaters, der im Wehrdienst einer Flecktyphusinfektion erlag, kam ich nach Grätz bei Posen, wo ich bis zur Flucht im Jahre 1945 die Oberschule besuchte. 1946 trat ich für ein Jahr in die Oberschule Bayreuth ein, um anschließend bis Ende 1948 das Pädagogium in Bad Sachsa/Harz zu besuchen. Die Reifeprüfung legte ich im Juni 1952 an der Oberrealschule in Hof ab.

Im Wintersemester 1952 begann ich das Medizinstudium an der Universität Erlangen, wo ich am 3. 5. 1955 die Ärztliche Vorprüfung und am 4. 2. 1959 das Staatsexamen ablegte. Nach Beendigung meiner Medizinalassistentenzeit wurde ich von der Universitäts-Frauenklinik in Erlangen als Assistenzarzt übernommen und arbeitete dort vorwiegend auf der geburtshilflichen Abteilung. Nach einem Jahr bekam ich eine Stelle an der hiesigen Medizinischen Universitäts-Klinik, wo ich die Facharztanerkennung zu erlangen hoffe.